

を含む)を想定し、約0.1%以上の割合で発生する副反応を把握し、使用実態下における副反応の発生状況、未知の副反応、安全性に影響を与えと考えられる要因について検討する目的で、製造販売後には3,000例(調査予定症例数:初回免疫1回目接種、2回目接種約3,000例、第1回の追加免疫(3回目接種)約3,000例)の使用成績調査を行うことを説明した。調査期間は初回免疫1回目接種、2回目接種が販売開始から5年間程度、第1回の追加免疫が販売開始から6年間程度とされ、連続調査方式で実施する旨を説明した。

機構は、2回目以降の追加免疫に使用した際の有効性・安全性に関する情報の収集方法について説明を求めたところ、申請者は、公的な研究班等において臨床研究が実施される場合には協力すると回答した。

機構は、また、基礎免疫に現行ワクチンを使用した被接種者が、2回目以降の追加免疫に本剤を使用すること、現行ワクチンでの基礎免疫を完了しなかった被接種者に、追加接種として本剤を使用することも、本剤の製造販売後一定の期間はあるものと考え、その際の有効性及び安全性について説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

有効性について、第Ⅰ相試験においては15/17例は本剤接種前に中和抗体価が陽性であり、そのうち14例で4倍以上の抗体上昇がみられたこと、また、力価試験及び臨床試験の中和抗体価の測定に使用した日本脳炎ウイルスは、いずれもマウス脳で増殖させたウイルスであり、現行ワクチン又は本剤で免疫したマウス血清及び被験者血清で同様に中和できたことより、現行ワクチンと本剤の免疫原性に大きな差はないと考えられる。以上より、基礎免疫に現行ワクチンを使用した被接種者が、2回目以降の追加免疫に本剤を使用する場合や、基礎免疫を完了しなかった被接種者に追加接種する場合においても、本剤の効果は現行ワクチンと同様であると推測される。

安全性について、第Ⅰ相試験においても、重大な問題となる副反応はみられなかったことから、異なる製造方法の日本脳炎ワクチンを接種することによって安全性が低下する要因は特にはないと考えられる。また、現行ワクチンでの基礎免疫を完了しなかった被接種者については、使用成績調査における追加接種の対象者として多数が登録されると想定されるため、製造販売後には情報を収集する。

機構は、製造販売後の調査計画については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

● [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、治験実施計画書から逸脱して症例報告書を作成した事例、モニタリング時に有害事象の記載漏れ理由を確認しなかった事例があったが、特に大きな問題はなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（BK-VJE/001 試験：5.3.5.1-1、BK-VJE/002 試験：5.3.5.1-2、BK-VJE/003 試験：5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査が実施され、一部の治験実施医療機関において原資料と症例報告書の不整合（基礎疾患の記載漏れ）、症例報告書の変更及び修正手続の不備が多数認められた。また、前記の症例報告書の変更及び修正手続の不備に対する治験依頼者のモニタリングにおいて治験責任医師等には是正を求める等の適切な措置が講じられていない事例が認められた。

また、追加提出された資料（BK-VJE/004 試験：5.3.5.1-4）についても GCP 実地調査が実施され、一部の治験実施医療機関において治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与、中止基準の不遵守）が認められた。いずれの調査においても大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

申請者は、開発当初、本剤は現行ワクチンと同じ日本脳炎ウイルス北京株を不活化したものであり品質面において現行ワクチンと基本的に同等であると考え、現行ワクチンの製造実績から本剤の有効成分含量を、たん白質含量として 10 μ g/mL と設定し、BK-VJE/001 試験を実施した。その結果、成人男性での本剤（10 μ g/mL 製剤）の安全性が確認され、中和抗体陽転率及び抗体上昇率も良好であったことから、本剤の至適用量を検討することなく、BK-VJE/002 試験及び BK-VJE/003 試験を実施した。しかしながら、BK-VJE/002 試験及び BK-VJE/003 試験の結果、2 回接種後＜本剤 30.2%（35/116 例）、現行ワクチン 18.3%（20/109 例）＞及び追加接種後＜本剤 19.8%（21/106 例）、現行ワクチン 9.0%（8/89 例）＞の副反応の発現率は、現行ワクチンよりも高く、注射部位の発赤、腫脹及び発熱の発現率が高い傾向にあったこと、また、本剤と現行ワクチンの品質には相違が認められ（品質の項参照）、現行ワクチンと本剤の比活性を精確に比較した結果、本剤は現行ワクチンの約 2 倍の比活性を有すると推計された（薬理の項参照）こと等から、抗原量を減量した製剤を用いて、抗原量と有効性及び安全性の関係について詳細に評価することとし、BK-VJE/004 試験が実施された。なお、BK-VJE/004 試験において現行ワクチン接種群を設定しなかった理由について申請者は、「現行日本脳炎ワクチンの積極的勧奨が差し控えられている（平成 17 年 5 月 30 日健感発第 0530001 号通知）ため、また、本治験の目的は、抗原量を減らすことによる有効性及び安全性についての用量反応性の検討であるため、対照薬は用いなかった。」と説明した。

機構は、提出された資料及び回答から、本剤（5 μ g/mL 製剤）の有効性は示されていると考える。安全性については、本剤を承認する上で特に大きな問題はないと判断するものの、本剤は非常に多くの健康小児に接種されるワクチンであることを鑑み、製造販売後調査において慎重かつ早急に情報収集を行い、広く安全性を確認することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 21 年 1 月 19 日

I. 品目の概要

〔販 売 名〕 ジェービック V
 〔一 般 名〕 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
 〔申 請 者〕 財団法人阪大微生物病研究会
 〔申請年月日〕 平成 17 年 6 月 28 日 (製造販売承認申請)

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は、品質に関して、審査報告 (1) 作成時までに審査が終了していなかった事項及び専門協議後に提出された試験成績に関する事項について以下に記載する。

また、機構は、審査報告 (1) をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査の概要及び専門協議後に提出された資料に関する審査の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、平成 19 年 5 月 8 日「医薬品医療機器総合機構の専門員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 品質について

(I) 生物由来原材料について

機構は、本剤の製造に使用する生物由来原材料のうち、平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 210 号、生物由来原料基準の第 4 の 1、反芻動物由来原料基準への適合の有無を確認できていない原材料について、再度調査するよう申請者に求めた。表 1 に、再調査結果を含めた、本剤の製造に使用するヒト又は動物由来原材料を示す。

表1 本剤の製造に使用するヒト又は動物由来原材料

原材料	動物	部位	原産国	使用する工程
BSA	牛	血液	ドイツ、オランダ、ベルギー、ルクセンブルク	MS の調製
乳糖水和物	ウシ	乳	オーストラリア	MS の調製
			ニュージーランド	最終バルク調製工程
ゼラチン	ブタ	皮膚	アメリカ	MS の調製
ゼラチン製ペプトン	ブタ	骨	アメリカ	MS の調製
牛乳製血清 (CS)	牛	血液	日本	MS 及び MCB の調製
牛乳製血清 (CS)	牛	血液	オーストラリア	MCB の調製
			ニュージーランド	MCB の調製
牛乳製血清 (CS)	牛	血液	オーストラリア	MS の調製
			ニュージーランド	WS 及び WCB の調製 個体別細胞培養工程
トリプシン	ブタ	膵臓	アメリカ	MS 及び WS の調製
			カナダ	MCB 及び WCB の調製 個体別細胞培養工程
牛乳製血清 (CS)	不詳	乳	不詳	MS 及び MCB の調製
	ウシ	乳	アメリカ、カナダ、ニュージーランド、オランダ、ベルギー、ルクセンブルク、ドイツ	WS、MCB 及び WCB の調製 個体別細胞培養工程 ウイルス培養工程

注射用アムホテリシンB (デオキシコール酸ナトリウム)	ウシ	胆汁	アルゼンチン、オーストラリア、 ブラジル、ニュージーランド、 アメリカ、コロンビア	MSの調製
	ヒツジ	胆汁		
	ウシ	胆汁	アルゼンチン、オーストラリア、 ブラジル、ニュージーランド、 ニュージーランド	WS及びWCBの調製 個体別細胞培養工程 ウイルス培養工程
	ヒツジ	胆汁		

は反芻動物由来原料基準を満たさない、又はその可能性があるもの。

このうち、当該基準(3)に掲げる原産国に該当しない原材料又は該当しない可能性がある原材料はBSA(アメリカ産ウシ血液)、牛胎児血清(日本産ウシ血液)、子牛血清(アメリカ産ウシ血液)、注射用ラクトビオン酸エリスロマイシン(不明)である。

これらのウシ等由来原材料について申請者は以下のように説明した。1999年のマスターシード(MS)調製時、及び1999年のマスターセルバンク(MCB)調製時にこれらの原材料を使用した。BSA及び子牛血清はアメリカでBSEに感染したウシが確認される前(2003年以前)のウシ血液に、牛胎児血清は日本でBSEに感染したウシが確認される前(2001年以前)のウシ血液に由来することが確認されている。また、注射用ラクトビオン酸エリスロマイシンは、MS及びMCB調製時に使用したロットの情報(動物種、原産国等)を入手することはできなかったが、当該原材料の製造元より現在に至るまで製造方法を変更していないとの回答を得ており、2003年以降に製造されたロットの情報から、イギリス、ポルトガル以外の国を原産国とするウシの乳由来である可能性が高いと推定される。

なお、注射用アムホテリシンBについては、MS調製時にアメリカ等を原産国とするウシ及びヒツジの胆汁を原材料として使用しているが(表1)、デオキシコール酸の製造工程において、平成13年10月16日医薬審発第1434号審査管理課長通知「ウシ等由来成分を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化に係る承認申請等の取扱いについて」に示された異常プリオンの一般的な不活化方法と同等以上のアルカリ処理(1.5N水酸化ナトリウム、125℃、145kPa、10時間)を実施していることが確認されたことから、反芻動物由来原料基準(1)に基づき、当該基準は適用されないと判断した。

機構は、これらのウシ等由来原材料の切り替え予定について尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。現時点でMSを更新する予定はない(2)ウイルスシードの管理についての項参照)が、新たに調製する際には、当該基準に適合する原材料に切り替える予定である。また、MCBについては次回更新時(2)年間の製造に必要な量を下回った時点)に、当該基準に適合する原材料を使用する。

機構はさらに、平成15年8月1日薬食審発第0801001号審査管理課長通知及び薬食安発第0801001号安全対策課長通知「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」に基づきリスク評価を行うよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。これらの原材料は、最終バルク製造までの工程において10⁶倍以上に希釈されること等から、本剤における理論的リスク評価値は、BSAが10⁻⁶、牛胎児血清は10⁻⁶(MS)又は10⁻⁶(MCB)、子牛血清は10⁻⁶、注射用ラクトビオン酸エリスロマイシンは10⁻⁶(原産国がBSE発生地域を想定したワーストケース)であり、いずれの原材料についても、当該通知において一定の安全性を確保する目安と考えられるリスク評価値10⁻³を下回ることが確認された。以上のことから、本剤の接種によりBSEに感染するリスクは極めて低いと考える。

一方、本剤の医療上の有用性について、申請者は次のように説明している。日本脳炎を発症すると致死率が高く、生存しても重篤な後遺症を残すことが多い。しかし、現在までに日本脳炎に対する治療法は確立されておらず、ワクチンによる予防が最も効果的とされている。本邦における日本脳炎の患者数は毎年10人未満と報告されているが、国内のブタの疫学調査から、調査した多くの地域においてブタの日本脳炎ウイルス汚染が確認されており、日本脳炎ワクチン接種の重要性が示されている（予防接種の手引き（第11版）、2006; 252-272、小児科、2006; 47(3): 289-295）。

機構は、MS及びMCB調製時にウシ等由来原材料を使用している以上、本剤によるBSE感染の理論的リスクを完全に否定することはできないが、リスク評価値等から、BSE感染のリスクは極めて低いと考える。一方、原材料の変更が製品の品質に及ぼす影響の確認に長期の時間を要すること、国内の多くの地域において日本脳炎ウイルスに接触する可能性が示されていること、日本脳炎を発症した場合の疾患の重篤性、現行ワクチンは平成21年度で供給を終えること（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/04/dl/s0410-2a.pdf>、<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/txt/s0725-1.txt>）等を考慮すると、本剤による日本脳炎の予防というベネフィットは、原材料を切り替えないことにより生じ得るリスクを十分に上回ると考える。しかし、本剤は健康な小児に接種される予防ワクチンであることを踏まえ、これらのリスクについて適切に医療現場及び被接種者（又は保護者）に情報を提供することが必要と考える。

(2) ウイルスシードの管理について

機構は、マスターシード（MS）を更新する可能性について尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。本剤の製造用ウイルスはRNAウイルスであり、現在のMSでは、Vero細胞で継代培養することによりウイルス遺伝子に変異が認められていることから、更新によって現在と同じものを調製することができない可能性が考えられる。また、MSは、凍結乾燥して－80℃以下で保存しているため非常に安定であり、複数の場所に分けて保存しているため不測の事態にも対応可能と考え、MSの更新は予定していない。しかし、万一、複数の場所全てのMSに不測の事態が起きた場合には、その影響が懸念される。等について規格に適合することを確認する。不適合であればさらにMSの使用の可否を検討し、使用可能と判断された場合、あるいは不可能と判断され新たにMSを調製した場合のいずれについても、変更内容について承認申請を行う。

ワーキングシード（WS）の塩基配列解析について、これまでにロット：BK-VJE/001試験、BK-VJE/002試験及びBK-VJE/003試験における治験薬の製造に使用したロット）の成績しか得られていないことから、機構は、市販予定の製剤の製造に使用するWS（ロット）のウイルス遺伝子について塩基配列を解析するよう申請者に求めたところ、構造たん白質及び非構造たん白質をコードする領域（塩基番号56番から10952番）について両者の塩基配列は完全に一致することが確認されたとの報告を得た。

また、機構は、新たに調製するWSと治験薬の製造に使用したWSとで塩基配列が異なる場合、規格試験以外の特性解析や不純物プロファイルの比較、当該変異が品質に影響しないことを確認する必要はないか尋ねた。申請者は、MSの塩基配列から推定される構造たん白質に新規アミノ酸変異が認められる場合は製造に使用せず、新規のアミノ酸変異が認

められない場合は、原液の規格試験成績等から品質の同等性を判断すると説明した。

機構は、新たに WS を調製する際、構造たん白質だけではなく非構造たん白質をコードする領域の塩基配列についても解析する必要があるか尋ねたところ、申請者は、非構造たん白質の変異がウイルスの増殖性に影響を与える可能性を否定できないこと、また、ウイルス増殖性の違いが不純物プロファイルに影響を与え、本剤の安全性に影響を及ぼす可能性を完全には否定できないことから、新たに WS を調製した際には、ウイルスの全てのたん白質をコードする領域の塩基配列を解析し、MS から新たなアミノ酸変異の出現がないことを確認すると説明した。

さらに機構は、WS 融解時にウイルス含量を確認するよう申請者に求めたところ、これを工程内管理試験に設定し、適切に管理する旨説明された。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

(3) セルバンクシステムについて

機構は、ワーキングセルバンク (WCB) の融解時の生細胞率は、ウイルス培養に影響を及ぼす可能性が高いことから、これを WCB の管理試験に設定するよう申請者に求めたところ、申請者は、判定基準を $\geq 90\%$ 以上として工程内管理試験に設定すると回答した。

機構は、Vero 細胞は一般に凍結融解後の生細胞率が高く、適切に管理されれば半数以上が死滅するとは考えにくいこと、半数以上の細胞が死滅すると細胞の population が変わる可能性があることから、2010 年以降の 10 回の製造に使用された WCB の実測値が $90\sim 95\%$ であることを踏まえ、判定基準を見直すよう求めた。申請者は、以下のように回答した。これまでに調製した WCB ロットにおける 10 回の実績のうち、他ロットとの乖離が大きい 1 回の数値を除外して得た平均 $\pm 1SD$ である 90% を判定規準とし、WCB 調製実績が蓄積した時点で見直す。機構は、生細胞率に影響を及ぼす可能性が示唆されている WCB 凍結時の細胞数、容量の管理が適切に改められたことも踏まえ、以上の回答を了承した。

また、機構は、本セルバンクシステムにおける ICH-Q5D ガイドライン (平成 12 年 7 月 14 日医薬審発第 873 号審査管理課長通知) 及び WHO Expert Committee on Biological Standardization, Geneva-8 to 12 October 2007 への対応状況について尋ねたところ、申請者は、MCB 及び WCB については上記の基準を満たしているが、後者で求められている製造レベルの継代数の細胞の同定試験は、前者のガイドラインで求められていないため実施していないと説明した。不活化日本脳炎ワクチンに特化した後者のガイドラインにおいて求められていることから、機構は、今後、当該試験を実施し、その成績を速やかに提出することを前提に、これを了承した。

(4) 原液の製造方法について

原液の全ての製造工程を重要工程に設定しながら、ほとんどの工程で特段の工程内管理試験を実施していないことから、機構は、適切な段階で工程の恒常性を確認するための工程内管理試験を設定するよう求めたところ、申請者は、個体別細胞培養工程 VI において、新たに細胞培養工程終了時 (ウイルス接種前) の細胞数計測を工程内管理試験に設定し、管理すると説明した。また、工程内管理試験とはしないものの、ウイルス上清のウイルス含量試験、たん白質含量試験及び抗原含量試験並びに不活化ウイルス浮遊液 (一定期間保

存後の高度精製開始時)のたん白質含量試験、抗原含量試験及び Vero 細胞由来 DNA 含量試験について、今後●ロットの実測値が蓄積された段階で判定基準を新たに設定すると説明した。

また、機構は、ウイルス不活化工程の処理条件は不活化反応の恒常性確保の観点から重要であること、抗原たん白質の高次構造に影響を及ぼす可能性を示唆するデータが提出されていること、不純物の構造に影響を及ぼす可能性も否定できないことから、不活化開始時のたん白質含量及びウイルス含量について、製造実績を踏まえて一定の範囲に管理するように求めたところ、申請者は工程内管理試験として適切に管理する旨回答した。さらに、抗原含量についても製造実績が蓄積した段階で新たに工程内管理試験として設定すると説明した。

申請者は、原液の重要中間体である不活化ウイルス浮遊液の保存期間について、●ロットの不活化ウイルス浮遊液の1種類のモノクローナル抗体を用いた抗原含量試験(ELISA)成績から、不活化開始後期間が●ヶ月程度まで経時的に抗原含量が低下するものの、それ以降●ヶ月まで安定であることが確認されていることを根拠に、不活化ウイルス浮遊液の保存期間の上限を●ヶ月と設定した。しかし、当該抗原含量の低下はモノクローナル抗体との親和性低下と考えられると説明されており、機構は、抗原の高次構造に変化が生じて有効性、安全性に変化が生じる可能性が否定できないこと、不活化開始後●ヶ月保存した不活化ウイルス浮遊液を用いて製造した原液は一部の規格を満たしていなかったことから、不活化ウイルス浮遊液の保存期間の上限を、製造実績(●日)を踏まえて見直すよう求めた。

申請者は以下のように説明した。今後、不活化ウイルス浮遊液(一定期間保存後の高度精製開始時)のたん白質含量試験及び抗原含量試験の成績と、不活化中ウイルス浮遊液(不活化が確認された検体)のたん白質含量試験及び抗原含量試験の成績とを比較し、保存期間中に品質が著しく低下していないことを確認するとともに、原液●検体について力価試験を同時測定し、不活化ウイルス浮遊液の保存中の安定性を確認する。また、これらの試験成績が、予め設定した警告値を下回った際には速やかに報告する。以上の対応により、不活化ウイルス浮遊液の保存期間を、製品の安定供給に耐えうる期間である●ヶ月に設定したい。機構は、保存期間●ヶ月の製造実績は得られていないが、上記試験の判定基準等を速やかに提出した上で、不活化ウイルス浮遊液の保存期間中の安定性を慎重に確認することを前提に、申請者の説明を了承した。

(5) 規格及び試験方法について

1) 原液の規格及び試験方法

機構は、原液の規格試験として新たに「Vero 細胞由来たん白質含量試験」を設定するように求めたところ、申請者は、原液の特性解析での Vero 細胞由来たん白質の含有率は全たん白質含量の●%未満であったこと、製剤では●倍以上希釈され、さらに低い値(●μg/mL 未満)になることを説明した。また、ELISA 測定に使用する抗 Vero 細胞由来たん白質抗体の恒常的な調製方法及び試験方法について検討中であり、現時点で当該試験を規格試験として設定することは困難であると説明した。機構は、可能な限り早く試験系を確立し、規格試験として設定するように求め、申請者はこれを了解した。機構は、試験系が確立され次

第、当該試験を規格試験として設定する承認事項一部変更承認申請を行うことを前提に、申請者の説明を了承した。

また、抗原含量試験について、分析バリデーションではばらつきが少ないにもかかわらず、原液の長期保存試験において測定時期による変動が大きい理由について、機構は標準物質の管理が原因である可能性を含めて説明するよう求めた。申請者は以下のように説明した。当該試験の分析バリデーション時の室内再現精度における変動係数 〇.〇%～〇.〇%に比べ、原液安定性試験における測定ポイント間の変動係数は 〇.〇%～〇.〇%と大きい。標準物質のバイアル間の含量均一性に問題はなく、数値の変動のタイミングと標準品の保存期間との間に相関は無い。今後、試験に使用する資材、試薬のロット管理を徹底するとともに、ばらつきの原因を早急に検討し速やかに報告する。機構は、当該検討結果を確認することを前提に、これを了承した。

また、機構は、原液の規格試験のうち抗原含量試験 (ELISA)、異種血清たん白質含量試験、Vero 細胞由来 DNA 含量試験、たん白質含量試験、総たん白質含量試験及びエンドトキシン試験の規格値を実績に基づいて適切に見直すよう求めたところ、適切に対応された。

2) 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格試験については、異種血清たん白質含量試験及びエンドトキシン試験の規格値を、実測値を踏まえて適切に見直すよう求めたところ、適切に対応された。

また、製剤のたん白質含量試験の規格値について、申請者は、5 μ g/mL 製剤の微量測定法による測定実績が少ないこと、また、安全性の観点から 10 μ g/mL 製剤の実測値よりも低く設定することが適切と考えることから、10 μ g/mL 製剤 〇 ロットの平均値 〇.〇 μ g/mL を規格の上限値に設定すると説明した。機構は、再度、5 μ g/mL 製剤 〇 ロットの実測値に基づいて規格値を見直すよう求めたところ、平均値 \pm SD である 〇.〇 μ g/mL～〇.〇 μ g/mL に変更され、機構はこれを了承した。

さらに、最終製品の表示確認試験として実施する抗原含量試験 (ELISA) の規格値が「標準抗原 100 単位/mL のとき 〇 単位/mL 以上」と設定していることについて、機構は、5 μ g/mL 製剤の測定実績が 〇 ロット 〇 検体しかないため現時点での合理的な規格値の設定が困難であることは理解するが、現在の規格値が BK-VJE/004 試験で使用した L 剤の抗原含量 (〇 単位/mL) より低く、上限が設定されていないため H 剤の抗原含量 (〇 単位/mL) を含むものであること、BK-VJE/004 試験で使用した M 剤及び安定性試験に使用した 5 μ g/mL 製剤 〇 ロットの抗原含量 (〇 単位/mL、〇 単位/mL 及び 〇 単位/mL) と当該規格値の間に大きな乖離があること、長期保存試験で抗原量が低下する傾向が示されていることを考慮し、規格値を一定の範囲内に設定するよう求めた。申請者は、当面の下限値を新たに製造した製剤 〇 ロット (〇 ロットの原液由来) の値に基づき 〇 単位/mL に、また、当面の上限値を 〇.〇 μ g/mL 製剤の製造実績を踏まえ 〇 単位/mL に設定する。また、当該試験方法のばらつきを改善した上で、原液 〇 ロットに由来する製品の製造実績をもとに規格値を見直す」と説明し、機構はこれを了承した。

3) 力価試験について

機構は、非臨床及び臨床データも踏まえて力価試験の規格値を適切に設定するよう求め

た。申請者は、5 μ g/mL 製剤 1 ロット 1 検体（長期保存試験の 0～1 ヶ月保存した検体を含む）における実測値、及び BK-VJE/004 試験で使用した L 剤の力価 1 を上回る必要性を考慮し、平均 \pm SD をもとに相対力価の下限値を 0.5 にすると回答した。機構は、5 μ g/mL 製剤の製造実績が少ないこと、当該試験がばらつきの大きい試験であることを考慮して、今後製造実績が蓄積された段階で適切に見直すよう求めた。申請者は、1 ロット分の原液及び 1 ロット分の原液に対応する製剤の力価試験成績が蓄積された時点で当該規格値を見直し、承認事項一部変更承認申請を行うと説明し、機構はこれを了承した。

また、機構は、試験の精度を改善するために、例えば、相対力価が一定の範囲から逸脱した場合に繰り返し試験を実施する、検体の希釈段階を増やす等の規定を設定するよう提案した。申請者は、当該試験は実施試験の 100%において 1 倍以上のばらつきを示す結果となることがバリデーション結果から示されており、今後、試験を繰り返す際の基準や異なる系統のマウスの使用等について検討を進めると説明した。

機構は以上の申請者の説明を了承した。

なお、申請者は、原液の抗原含量試験（ELISA）、異種血清たん白質含量試験、Vero 細胞由来 DNA 含量試験、たん白質含量試験、総たん白質含量試験、エンドトキシン試験及び力価試験、並びに製剤の異種血清たん白質含量試験、エンドトキシン試験、たん白質含量試験、表示確認試験及び力価試験について、実製造スケールで製造した 1 ロットの実績が蓄積した段階（2020 年頃を予定）で適切に見直すとして説明し、機構はこれを了承した。

（6）安定性について

1）原液の安定性

機構は、原液の長期保存試験において、全測定ポイントで測定を行っている項目は力価試験と抗原含量試験（ELISA）のみであり、力価試験がばらつきの大きい試験であることは理解するものの、抗原含量試験成績も分析法バリデーションで示された以上に大きなばらつきが見られ（（5）規格及び試験方法について、1）原液の規格及び試験方法の項参照）、有効成分の安定性は評価困難であること、また、その他の試験項目については 0～1 ヶ月の間の測定値が得られておらず、たん白質含量、総たん白質含量の値は 1 ヶ月で 0 ヶ月より明らかに低下しているが、その間の推移が確認できないことから、原液保存時の安定性を的確に判断することは困難と考え、原液の保存期間は、製造に必要な最短期間を満たす 1 ヶ月とするよう求めたところ、申請者は了解した。

さらに、機構は、今後得られる 1 ラインで製造した原液について適切な試験計画に基づいた長期保存試験を実施するよう求めたところ、試験計画が提出され、機構はこれを了承した。

以上より、原液の有効期間は 1 ヶ月とする。

2）製剤の安定性

製剤の長期保存試験については、2.5 μ g/mL 製剤、5 μ g/mL 製剤及び 10 μ g/mL 製剤の各 1 ロットについて 1 ヶ月まで、2.5 μ g/mL 製剤及び 5 μ g/mL 製剤の別の各 1 ロットについて 1 ヶ月までの成績が追加提出された。機構は、5 μ g/mL 製剤の安定性について以下のように考え